

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROGYNOVA 2 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Valérate d'estradiol..... 2,00
mg

Pour un comprimé enrobé

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé blanc.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées (au moins 6 mois depuis les dernières règles).

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est fonction de chaque cas individuel, habituellement 1 comprimé par jour.

En fonction de l'évolution clinique, la posologie peut être adaptée aux besoins individuels : l'apparition d'une sensation de tension des seins, d'une anxiété, d'une irritabilité indique en général que la dose est trop élevée et doit être diminuée.

Pour débuter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible (voir rubrique 4.4).

PROGYNOVA 2 mg peut être utilisé selon le schéma thérapeutique :

- Cyclique, (discontinu), pendant 20 à 25 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de 5 à 6 jours. Durant cet intervalle, des hémorragies de privation peuvent apparaître.

- Continu, sans aucune période d'arrêt du traitement. Un traitement continu, non cyclique, peut être indiqué chez les femmes dans le cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.

S'il s'agit d'une prescription chez une femme ne prenant pas de THS ou d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour.

Par contre, si le traitement préalable est un THS séquentiel, le cycle de traitement en cours doit être terminé avant de commencer un traitement par PROGYNOVA 2 mg.

Chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif doit être ajouté pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène. Le traitement séquentiel par des progestatifs doit se faire selon le schéma suivant :

- si le traitement est administré de façon continue, il est recommandé de prendre le progestatif au moins 12 jours chaque mois,
- si le traitement est administré de façon discontinue, le progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement par l'estradiol. Ainsi, il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle.

Dans les deux cas, des saignements peuvent apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif.

Chez les femmes hystérectomisées, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.

En cas d'oubli d'un comprimé, celui-ci doit être pris dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de la prise.

L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de « spotting » et saignements.

Informations complémentaires concernant les populations particulières

Enfants et adolescentes

PROGYNOVA 2 mg n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescentes.

Personnes âgées

Aucune donnée n'indique qu'un ajustement posologique soit nécessaire chez les personnes âgées.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique

PROGYNOVA 2 mg n'a pas été spécifiquement étudié chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique. PROGYNOVA 2 mg est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les femmes atteintes d'insuffisance de la fonction hépatique doivent être étroitement surveillées et en cas de détérioration des marqueurs de la fonction hépatique, l'utilisation du THS doit être arrêtée (voir rubrique 4.4).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

PROGYNOVA 2 mg n'a pas été spécifiquement étudié chez des patientes atteintes d'insuffisance rénale.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein,
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par exemple cancer de l'endomètre),
- Hémorragie génitale non diagnostiquée,
- Hyperplasie endométriale non traitée,
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire),
- Troubles thrombophiliques connus (exemple : déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine) (voir rubrique 4.4),
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple : angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral),
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique jusqu'à normalisation des tests hépatiques,
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Porphyrurie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an. Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Les preuves de l'existence de risques associés à un THS dans le traitement des femmes ménopausées prématurément sont limitées. En raison du faible niveau du risque absolu chez les femmes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque pourrait cependant être plus favorable que chez les femmes plus âgées.

Examen clinique et surveillance

Avant de débiter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente. Les femmes doivent

être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein », ci-dessous). Les examens, y compris des examens appropriés par imagerie tels qu'une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par PROGYNOVA 2 mg, en particulier :

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose,
- facteurs de risque thromboembolique (voir ci-dessous),
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple : 1^{er} degré d'hérédité pour le cancer du sein,
- hypertension artérielle,
- troubles hépatiques (par exemple : adénome hépatique),
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire,
- lithiase biliaire,
- migraines ou céphalées sévères,
- lupus érythémateux disséminé,
- antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous),
- épilepsie,
- asthme,
- otospongiose,
- chez les femmes présentant un angio-?dème héréditaire ou acquis, les estrogènes peuvent induire ou amplifier les symptômes d'un angio-?dème.

Arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique,

- augmentation significative de la pression artérielle,
- céphalée de type migraine inhabituelle,
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre

Chez les femmes ayant un utérus intact, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls. Une augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été rapportée chez les utilisatrices d'estrogènes seuls par rapport aux non-utilisatrices, de 2 à 12 fois, en fonction de la durée du traitement et de la dose d'estrogène (voir rubrique 4.8). A l'arrêt du traitement, le risque peut rester élevé pendant au moins 10 ans.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par mois sur un cycle de 28 jours ou l'instauration d'une association estroprogestative continue évite l'augmentation du risque associée à un traitement à base d'estrogènes seuls.

La sécurité endométriale de doses quotidiennes supérieures à 2 mg d'estradiol et à 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins par voie orale et à 50 µg par jour pour les patches, associées à un progestatif, n'a pas été démontrée.

Des métrorragies et des ?spottings? peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

La stimulation par les estrogènes peut conduire à une transformation maligne ou pré-maligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à l'estrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.

Cancer du sein

L'ensemble des données disponibles montre un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement estroprogestatif, ou chez celles prenant un THS à base d'estrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement.

Traitement estroprogestatif combiné

L'essai randomisé contrôlé versus placebo Women's Health Initiative study (WHI) et une méta-analyse des études épidémiologiques prospectives montrent tous deux une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées par un THS estroprogestatif combiné, apparaissant au bout d'environ 3 (1-4) ans de traitement (voir rubrique 4.8).

Traitement par estrogènes seuls

L'étude WHI n'a pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez les femmes hystérectomisées utilisant des estrogènes seuls comme THS. Les études observationnelles ont généralement rapporté une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué, ce risque étant plus faible que chez les utilisatrices d'association estrogènes-progestatifs (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une importante méta-analyse ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, le risque additionnel diminue dans le temps et la durée nécessaire pour qu'il revienne à la normale dépend de la durée de la prise du THS. Lorsqu'un THS a été suivi pendant plus de 5 ans, le risque peut perdurer 10 ans ou plus.

Les THS, en particulier le traitement estroprogestatif combiné, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui peut empêcher la détection radiologique d'un cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

Le cancer ovarien est beaucoup plus rare que le cancer du sein.

Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

D'autres études, y compris l'essai WHI (Women's Health Initiative), suggèrent qu'un risque similaire ou légèrement inférieur peut être associé avec une utilisation de THS combinés (voir rubrique 4.8).

Accidents thrombo-emboliques veineux

Le THS est associé à un risque 1,3 à 3 fois plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux (TEV) (par exemple une thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.8).

Les patientes présentant un état thrombophilique connu ont un risque augmenté d'accidents thrombo-emboliques veineux et la prise d'un THS peut accroître ce risque. Les THS sont donc contre-indiqués chez ces patientes (voir rubrique 4.3).

Les facteurs de risque reconnus d'accidents thromboemboliques veineux sont : utilisation d'estrogènes, âge avancé, chirurgie importante, immobilisation prolongée, obésité (IMC > 30 kg/m²), grossesse/postpartum, lupus érythémateux disséminé (LED) et cancer. En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices dans les accidents thromboemboliques veineux.

Comme chez tous les patients en période postopératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées pour prévenir une TEV après la chirurgie. En cas d'immobilisation prolongée suite à une intervention chirurgicale programmée, une interruption provisoire du traitement 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

Chez les femmes sans antécédents de thrombose veineuse pour lesquelles un parent au 1^{er} degré a présenté des antécédents de thrombose à un jeune âge, des examens peuvent être proposés tout en informant de leurs limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens). Si un trouble thrombophilique associé à des thromboses chez des membres de la famille est identifié ou si le trouble est « sévère » (par exemple déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou combinaisons de troubles), le THS est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Chez les femmes suivant déjà un traitement à long terme par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.

La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il doit être conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne

Il n'existe pas de données d'études contrôlées randomisées démontrant une protection contre l'infarctus du myocarde chez les femmes avec ou sans maladie coronarienne préexistante

traitées par une association d'estroprogestatifs ou par des estrogènes seuls.

Traitement par une association estroprogestative

Le risque relatif de maladie coronarienne est légèrement augmenté lors d'un traitement par une association estroprogestative. Puisque le risque absolu de base de maladie coronarienne dépend fortement de l'âge, le nombre de cas supplémentaires de maladie coronarienne due à l'association estroprogestative est très faible chez les femmes en bonne santé proches de la ménopause, mais augmentera avec l'âge.

Traitement par des estrogènes seuls

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les femmes hystérectomisées utilisant les estrogènes seuls.

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques

L'utilisation d'une association estroprogestative ou d'un traitement à base d'estrogènes seuls est associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à 1,5 fois. Le risque relatif ne change pas avec l'âge ou la durée depuis la ménopause. Cependant, comme le risque absolu de base d'accident vasculaire cérébral est fortement dépendant de l'âge, le risque global de survenue d'un accident vasculaire cérébral chez la femme utilisant un THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Élévations des ALAT (alanine aminotransférase)

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans dasabuvir, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun estrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et avec le traitement par glécaprévir/pibrentasvir (voir rubrique 4.5).

Autres précautions d'emploi

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées. Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent donc être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants du principe actif de PROGYNOVA 2 mg.
- Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif. De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroid binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurées par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesurée sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de

la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticosteroid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).

- L'utilisation du THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Des données suggèrent que le risque de probable démence est augmenté chez les femmes débutant une association estroprogestative continue ou un THS à base d'estrogènes seuls après 65 ans.
- Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.
- Etroite surveillance médicale (avec mesure régulière des taux de prolactine) nécessaire chez les patientes souffrant de prolactinome.
- Des chloasmas peuvent se produire en particulier chez les femmes ayant des antécédents de masques de grossesse (chloasma gravidique). Chez les femmes ayant une prédisposition au chloasma, l'exposition au soleil ou aux ultra-violets devrait être évitée pendant la durée du traitement par THS.
- Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
- Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Note : le résumé des caractéristiques du produit pour tout médicament associé doit être consulté pour identifier d'éventuelles interactions.

Effets d'autres médicaments sur PROGYNOVA 2 mg

Substances augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité par induction enzymatique), par exemple :

Le métabolisme des estrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (p. ex : les barbituriques, la phénytoïne, la primidone, la carbamazépine) et les anti-infectieux (p. ex : la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz) ainsi que potentiellement le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum Perforatum*).

L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique et à une modification du profil des saignements utérins.

L'induction enzymatique peut être observée dès les premiers jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. L'induction enzymatique peut perdurer pendant environ 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles :

L'administration concomitante d'hormones sexuelles avec de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, dont les associations avec les inhibiteurs du VHC, peut entraîner une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques des estrogènes. Dans certains cas, l'effet net de ces modifications peut avoir des conséquences significatives.

Le résumé des caractéristiques du produit de tout traitement du VIH / VHC prescrit conjointement doit donc être consulté pour identifier d'éventuelles interactions et des recommandations à ce sujet.

Substances diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques) :

Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (p. ex : le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex : la clarithromycine, l'erythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques en estrogènes.

Effets de PROGYNOVA 2 mg sur d'autres médicaments

Il a été démontré que les contraceptifs hormonaux contenant des estrogènes diminuent significativement les concentrations plasmatiques de la lamotrigine lorsqu'ils sont co-administrés en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine. Cela peut réduire le contrôle des crises d'épilepsie. Bien que l'interaction potentielle entre l'hormonothérapie substitutive et la lamotrigine n'ait pas été étudiée, on peut s'attendre à ce qu'une interaction similaire existe, ce qui peut conduire à une réduction du contrôle des crises d'épilepsie chez les femmes prenant les deux médicaments de façon concomitante.

Autres interactions

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans dasabuvir, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des estrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun estrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres estrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et avec le traitement par glécaprévir/pibrentasvir (voir rubrique 4.4).

Examens biologiques

La prise de stéroïdes sexuels peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) telles que la protéine porteuse des corticostéroïdes et des fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme des sucres, et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les valeurs restent généralement dans les limites des valeurs normales du laboratoire. Pour plus d'information, voir rubrique 4.4. « Autres précautions d'emploi ».

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

PROGYNOVA 2 mg n'a pas d'indication au cours de la grossesse. La découverte d'une grossesse au cours du traitement par PROGYNOVA 2 mg impose l'arrêt immédiat du traitement. A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde à des doses thérapeutiques d'estrogènes.

Allaitement

PROGYNOVA 2 mg n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé chez les femmes utilisant PROGYNOVA 2 mg.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables graves liés à l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif sont mentionnés dans la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Le tableau ci-après présente les effets indésirables rapportés par les utilisatrices de traitement hormonal substitutif, classés par système organe (MedDRA).

Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire chaque réaction et ses synonymes, ainsi que les affections liées sont utilisés.

Système	Fréquent ?1/100 ; <1/10	Peu fréquent ?1/1 000 ; <1/100	Rare <1/1 000
Infections et infestations		Vaginite/candidose vaginale	
Affections du système immunitaire		Réaction d'hypersensibilité	Réaction anaphylactique (chez des femmes ayant des antécédents de réaction allergique)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise ou perte de poids		Intolérance au glucose
Affections psychiatriques		Dépression Troubles de l'humeur	Anxiété, Augmentation ou diminution de la libido
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse	Migraine, Aggravation d'une épilepsie
Affections oculaires		Troubles visuels	Intolérance aux lentilles de contact
Affections cardiaques		Palpitations	

Système	Fréquent ?1/100 ; <1/10	Peu fréquent ?1/1 000 ; <1/100	Rare <1/1 000
Affections vasculaires		Maladie thromboembolique veineuse	Hypertension artérielle
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, Nausée	Dyspepsie	Flatulence Vomissement
Affections hépatobiliaires			Anomalie des tests de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, Prurit	Erythème noueux, Urticaire	Hirsutisme, Acné, Décoloration de la peau
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements vaginaux/utérins Spotting Ménorragies Hyperplasie endométriale (voir rubrique 4.4)	Tension et douleur mammaire Tumeur bénigne du sein Augmentation de taille d'un léiomyome utérin	Dysménorrhée, Perte vaginale, Syndrome prémenstruel, Hypertrophie mammaire, Galactorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		?dème	Fatigue

Risque de cancer du sein

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association estroprogestative pendant plus de 5 ans.
- L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'estrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations estroprogestatives.
- Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).
- Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après.

Plus large méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans) *	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 5 ans
THS par estrogènes seuls			
50	13,3	1,2	2,7
Association estroprogestative			
50	13,3	1,6	8,0
*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m ²). Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.			

Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²)

Age au début du THS (ans)	Incidence pour 1 000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans) *	Risque relatif	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS après 10 ans
THS par estrogènes seuls			
50	26,6	1,3	7,1
Association estroprogestative			
50	26,6	1,8	20,8
*Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m ²). Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.			

Etude WHI aux Etats-Unis

Risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Tranche d'âge (années)	Incidence pour 1 000 patientes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS sur 5 ans (IC 95 %)
Estrogènes seuls (estrogènes conjugués équins - CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*
Association estroprogestative (CEE + MPA)#			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
CEE : estrogènes conjugués équins ; MPA : acétate de médroxyprogestérone *Etude WHI chez les femmes hystérectomisées n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein # Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant pas utilisé de THS avant l'étude, il n'était pas observé d'augmentation du risque au cours des 5 premières années de traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices.			

Risque de cancer de l'endomètre

Femmes ménopausées non hystérectomisées

Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 pour 1 000 femmes ayant un utérus intact et n'utilisant pas de THS. Chez les femmes ayant un utérus intact, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre (voir rubrique 4.4).

Dans les études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre dépendait de la durée de traitement à base d'estrogènes seuls et de la dose d'estrogène et variait entre 5 et 55 cas supplémentaires diagnostiqués pour 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans.

L'ajout d'un progestatif au traitement par estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir l'augmentation de ce risque. Dans l'étude MWS, l'utilisation pendant 5 ans d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'a pas augmenté le risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,0 (0,8 - 1,2)).

Risque de cancer ovarien

L'utilisation d'un THS par estrogènes seuls ou par une combinaison d'estrogènes et de progestatifs a été associée à une légère augmentation du risque de cancer ovarien diagnostiqué (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque d'accident thromboembolique veineux

Le THS est associé à une augmentation de 1,3 à 3 fois du risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux, c'est-à-dire thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La probabilité de survenue d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du THS (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après :

Etudes WHI - risque additionnel d'accident thromboembolique veineux sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
Estrogènes seuls par voie orale*			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 -10)
Association estroprogestative par voie orale			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1 - 13)
* Etude chez des femmes hystérectomisées			

Risque de maladie coronarienne

Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS estroprogestatif au-delà de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

L'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls ou d'une association estroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque

d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.

Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement âge-dépendant, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Etudes WHI combinées - risque additionnel d'AVC ischémique* sur 5 ans de traitement

Age (ans)	Incidence pour 1 000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif (IC à 95 %)	Nombre de cas supplémentaires pour 1 000 utilisatrices de THS
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

*Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques.

Les effets indésirables suivants, considérés comme effets de classe, ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif :

- affections biliaires,
- troubles cutanés et sous-cutanés : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux,
- purpura vasculaire,
- probable démence au-delà de l'âge de 65 ans (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Un surdosage peut provoquer des nausées et des vomissements et des hémorragies de privation peuvent survenir chez certaines femmes. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : estrogènes, code ATC : G03CA03.

Le principe actif, 17 β -estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il compense l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes de la ménopause.

Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

Information sur les études cliniques

Soulagement des symptômes liés au déficit estrogénique

Le soulagement des symptômes de la ménopause a été obtenu dès les premières semaines de traitement.

Prévention de l'ostéoporose

Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées. Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif ? principalement chez des femmes en bonne santé ? diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le valérate d'estradiol est rapidement et complètement absorbé. L'ester stéroïdien est scindé en estradiol et en acide valérique au cours de l'absorption et du premier passage hépatique. En même temps, l'estradiol est largement métabolisé, en estrone, estriol et sulfate d'estrone.

Les concentrations maximales d'estradiol dans le plasma sont généralement atteintes 4 à 6 heures après la prise du comprimé. Par rapport à une dose unique, des taux sériques approximativement deux fois plus élevés sont observés après administration de doses multiples.

Après interruption d'un traitement par PROGYNOVA 2 mg, les valeurs de base de l'estradiol et de l'estrone avant traitement sont atteintes en 2 à 3 jours. L'estradiol se lie à l'albumine et à la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG). La proportion d'estradiol non liée dans le plasma est d'environ 1 à 1,5 % et celle liée à la SHBG de 30 à 40 %.

Après clivage de l'ester du valérate d'estradiol exogène, le métabolisme du produit suit les étapes de biotransformation de l'estradiol endogène. La clairance métabolique de l'estradiol a été estimée à environ 30 ml/min/kg. Les métabolites de l'estradiol sont excrétés avec une demi-vie d'environ un jour pour environ 90 % par les reins et pour environ 10 % par la bile.

L'estradiol et ses métabolites ne sont excrétés dans le lait qu'en quantités minimales. Après administration orale de valérate d'estradiol environ 3 % de l'estradiol devient biodisponible.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil toxicologique de l'estradiol est connu. Il n'y a pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur autres que celles mentionnées dans les autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit (RCP).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone (K25), talc, stéarate de magnésium, saccharose, povidone (K90), macrogol 6000, carbonate de calcium, cire de lignite.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium), boîte de 1 plaquette.

28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium), boîte de 1 plaquette.

28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium), boîte de 3 plaquettes.

20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium), boîte de 3 plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BAYER HEALTHCARE SAS

1 RUE CLAUDE BERNARD

59000 LILLE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 318 922 2 9 : 20 comprimés enrobés sous plaquettes (PVC/Aluminium), boîte de 1 plaquette.
- 34009 351 651 4 5 : 28 comprimés enrobés sous plaquettes (PVC/Aluminium), boîte de 1 plaquette.
- 34009 351 652 0 6 : 28 comprimés enrobés sous plaquettes (PVC/Aluminium), boîte de 3 plaquettes.
- 34009 318 923 9 7 : 20 comprimés enrobés sous plaquettes (PVC/Aluminium), boîte de 3 plaquettes.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II